

Ciclosporine et immunosuppression. Applications actuelles

par J. Bury et G. Fillet (Liège)

La ciclosporine est un nouvel agent immunosuppresseur, distinct des cytostatiques et des corticostéroïdes. Elle s'est révélée un remarquable suppresseur des réactions immunitaires médiées par les lymphocytes T. Elle ne semble pas avoir d'action sur les lymphocytes B.

La ciclosporine est utilisée actuellement dans les greffes d'organes où sa supériorité par rapport au traitement immunosuppresseur classique semble se confirmer pour les transplantations cardiaque, hépatique et médullaire.

Sans toxicité pour la moelle osseuse, la ciclosporine présente une néphrotoxicité importante qui nécessite une surveillance attentive.

La ciclosporine est un nouvel agent immunosuppresseur produit par les laboratoires de recherche de la firme Sandoz. Découverte en 1970, elle a fait l'objet, depuis 1974, de nombreuses études expérimentales *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, et est utilisée depuis 1978 chez l'homme, principalement dans le domaine des greffes d'organes.

Elle est extraite d'un champignon (*tolipocladium inflatum*). Il s'agit (figure 1) d'un peptide cyclique composé de 11 résidus d'acides aminés dont un était inconnu jusqu'ici (N. Méthylsérine). Ce champignon produit également des polypeptides voisins, raison pour laquelle la ciclosporine a été dénommée initialement cyclosporine A pour la différencier des cyclosporines B et C. La découverte de l'effet immunosuppresseur de la ciclosporine revient à J. Borel en 1974. La synthèse complète de la molécule a pu être réalisée, mais n'est pas encore applicable à la production industrielle.

Mode d'action

Grâce aux études chez l'animal, le mode d'action de la ciclosporine est de mieux en mieux connu. La ciclosporine agit sélectivement sur les lymphocytes T (figure 2). Son action principale se situe au niveau de la réaction cytotoxique déclenchée par la présentation d'un antigène étranger, réaction où interviennent les médiateurs chimiques appelés interleukines. La ciclosporine inhibe la production d'interleukine 2 par les cellules T Helper, probablement en bloquant un signal médié par l'antigène (6). Des études expérimentales, notamment en cultures mixtes lymphocytaires chez le rat, semblent montrer également que la ciclosporine inhibe la maturation du précurseur T cytotoxique, l'empêchant de devenir sensible à l'interleukine 2. Dans ce même modèle expérimental, si l'on ajoute de la ciclosporine et de l'interleukine 2 exogène après 18 à 24 h. de culture, la cytotoxicité s'exprime malgré la présence de la drogue (5). Le récepteur à l'interleukine 2 se constitue donc rapidement après la présentation antigénique et, une fois constitué, permet à l'interleukine de neutraliser l'effet de la ciclosporine. Ce type d'expérience explique l'importance du moment de l'administration de la ciclosporine pour obtenir un effet immunosuppresseur optimum « *in vivo* ». La ciclosporine doit en effet être présente précocement dans les systèmes de greffe d'organes, au moment de la présentation antigénique. Ceci se vérifie en particulier chez l'homme pour la greffe de moelle, de rein et de cœur.

Si le mode d'action cellulaire de la ciclosporine commence à être relativement bien connu, par contre, son action au niveau moléculaire n'est pas élucidée. Bien qu'il n'y ait pas de récepteur spécifique de la ciclosporine sur les lymphocytes, on admet que la molécule de ciclosporine, fortement lipophile, se

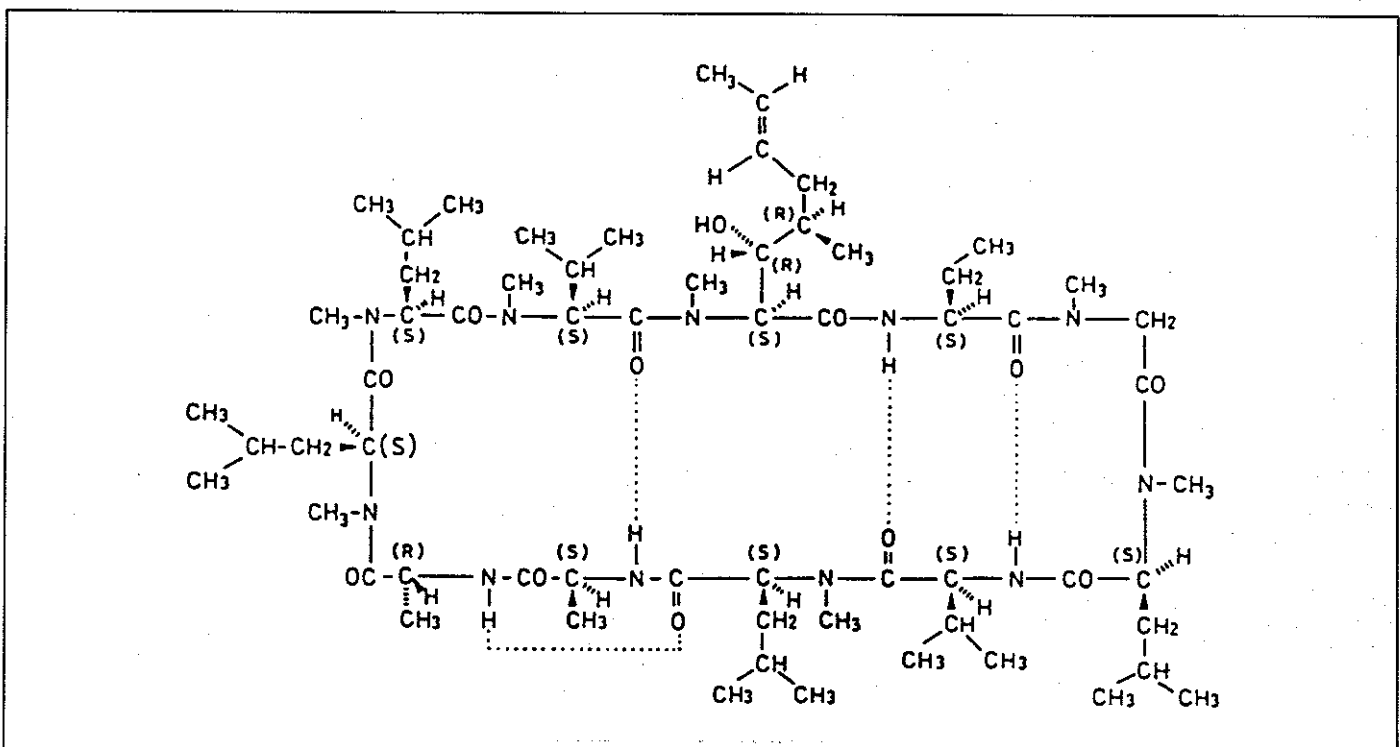


Figure 1. Ciclosporine (poids moléculaire 1 202).

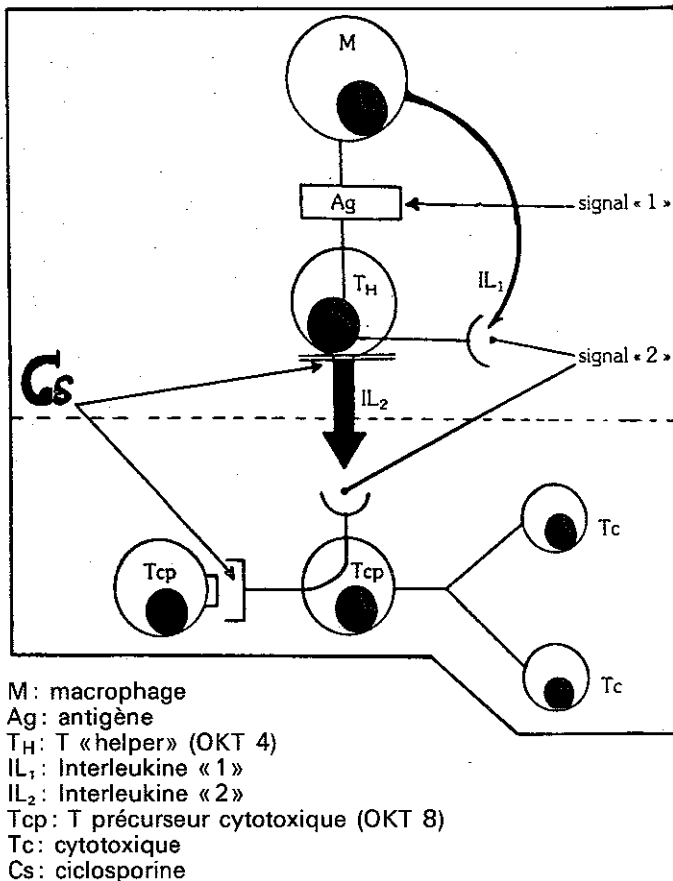


Figure 2. Modèle de l'activation des cellules T, inspiré de D. Bunjes et coll. L'action inhibitrice de la ciclosporine est indiquée par les flèches.

lie à la membrane cellulaire et perturbe la fonction membranaire. Il semble démontré que la ciclosporine n'a pas d'action sur les lymphocytes B. Elle n'aurait pas d'action sur la phagocytose des macrophages, mais par contre entraînerait une diminution du chimiotactisme. Des études chez l'animal ont également montré que la ciclosporine conduirait à une réduction du facteur plasmatique stimulant la synthèse endothéliale de prostacycline. Des arguments expérimentaux, notamment chez le rat, semblent être favorables à l'hypothèse selon laquelle la ciclosporine induirait un certain degré de tolérance immunologique.

Pharmacocinétique

La ciclosporine peut être administrée par les voies I.V. ou orale. Lorsqu'elle est donnée *per os*, la proportion absorbée varie de 20 à 50%. Il peut y avoir des variations importantes de l'absorption chez l'homme en fonction de l'ingestion alimentaire, de la sécrétion biliaire ou de l'état du tube digestif. Il existe non seulement des variations d'absorption d'un individu à l'autre, mais également des variations chez le même sujet, surtout au début du traitement. La disponibilité augmente en fonction du temps, ce qui explique le meilleur équilibre obtenu au niveau des taux sériques après 2 à 3 semaines de traitement. Par ce mode d'administration, la concentration sérique maximale est obtenue après 2 à 4 h. La substance est métabolisée essentiellement par le foie et l'excrétion se fait à 80-90% par les voies biliaires. Ceci implique que des modifications du métabolisme hépatique modifient fortement le taux

circulant de ciclosporine. L'insuffisance rénale, par contre, est pratiquement sans effet sur le taux circulant. La ciclosporine, fortement lipophile, se distribue largement dans les tissus, et, à l'équilibre, les concentrations tissulaires sont jusqu'à 10 fois plus élevées que dans le sang, à l'exception des muscles et du cerveau. Le dosage de ciclosporine se réalise soit dans le sérum, soit dans le sang total par méthode radio-immunologique ou par chromatographie liquide à haute pression. Les taux thérapeutiques pour le sérum se situent entre 125 et 400 ng/ml et pour le sang total entre 200 et 1000 ng/ml.

Résultats thérapeutiques

À l'heure actuelle, la ciclosporine est utilisée principalement dans les greffes d'organes (moelle osseuse, rein, cœur, foie, pancréas).

a) Greffe allogénique de moelle osseuse

Dans les transplantations médullaires pour leucémies, la fréquence du rejet de la greffe est négligeable. Par contre, la mortalité est liée essentiellement à la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), la pneumopathie interstitielle, les infections et la rechute leucémique. La plupart des groupes européens emploient maintenant systématiquement la ciclosporine à la place du méthotrexate pour prévenir la GVHD. Une étude randomisée est actuellement en cours à Seattle dans le but de comparer les deux médicaments. Les premiers résultats montrent que dans la leucémie myéloblastique aiguë greffée en 1^{re} rémission, le taux de rechute et le taux de GVHD chronique ne sont pas statistiquement différents. Par contre, le taux de GVHD aiguë de grade 2 à 4 diminue de près de moitié chez des malades traités par la ciclosporine (11). Dans la leucémie myéloïde chronique, les résultats sont identiques (3). La ciclosporine permet également une prise du greffon plus rapide, ce qui écourte la période d'aplasie post-greffe (1).

La greffe de moelle osseuse associée à l'utilisation du méthotrexate dans l'anémie aplastique permet d'obtenir un taux de guérison de 75% chez des sujets qui n'ont pas été transfusés avant la transplantation médullaire. Par contre, chez les malades transfusés avant greffe, le taux de guérison n'atteint que 45%, une fraction importante des patients rejetant le greffon. L'introduction de la ciclosporine a permis de diminuer fortement le nombre de rejets chez les patients transfusés.

Les premières greffes de moelle osseuse à partir d'un donneur HLA compatible mais non apparenté ont été réalisées grâce à la ciclosporine par le groupe de *Gordon Smith* dans des cas d'aplasie (4), et *Powles*, à Londres, a montré que la ciclosporine était supérieure au méthotrexate dans la transplantation réalisée à partir d'un donneur apparenté, mais non identique pour un locus HLA (9).

b) Greffe de rein

Il est encore difficile, à l'heure actuelle, de se prononcer sur la supériorité de la ciclosporine seule ou ajoutée aux corticostéroïdes par rapport à l'azathioprine + corticoïdes ou/ + sérum antilymphocytaire (ALG). Des différentes études publiées dans la littérature, il se dégage que la survie du greffon à 1 an est pratiquement toujours supérieure dans le groupe ciclosporine + corticostéroïdes par rapport au groupe azathioprine + corticoïdes, et est généralement égale entre les groupes de malades traités par ciclosporine + corticostéroïdes et par azathioprine + corticostéroïdes + ALG. On constate que le bénéfice attribuable à la ciclosporine semble diminuer si le sujet est polytransfusé avant la greffe, si le rein de cada-

vre est entretenu grâce à un système de perfusion ou si le temps d'anastomose vasculaire est supérieur à 45 minutes. Ces deux derniers facteurs influencent défavorablement les résultats en accroissant probablement le risque de nécrose tubulaire. La ciclosporine semble diminuer le pourcentage de rejet et s'avérer active dans 80% des crises aiguës de rejet. Elle n'est pas efficace sur le rejet chronique. Le problème majeur de la ciclosporine est sa toxicité rénale. Si l'incidence des dialyses par greffé ne semble pas augmenter en cas d'immunosuppression par ciclosporine, l'élévation de la créatinine sanguine se manifeste plus souvent qu'avec les traitements classiques. Il se pose donc le problème de la distinction entre le rejet et la toxicité médicamenteuse, où seule la biopsie du greffon permet de donner le diagnostic. Le nombre de biopsies rénales en cas d'utilisation de la ciclosporine est donc nettement plus élevé que lors de l'utilisation de l'azathioprine.

c) Greffe cardiaque

Depuis la première greffe cardiaque réalisée par *J. Barnard*, la technique a fait de nombreux progrès, et il revient à l'équipe de *N. E. Shumway* à Stanford la plupart des résultats produits jusqu'en 1980. A ce moment, la thérapeutique classique immunosuppressive contre le rejet était constituée par azathioprine + corticostéroïdes + ALG. Les résultats de l'équipe de Stanford montraient alors une survie de 66% à 1 an, 58% à 2 ans, 40% à 5 ans. Actuellement, le schéma thérapeutique de l'immunosuppression utilisé par *Shumway* comporte la ciclosporine *per os* associée à la méthylprednisolone. Chez 57 patients subissant ce type de traitement, la survie à 1 an est de 82% et à 2 ans de 70% (8). Les avantages de la ciclosporine sont une réduction de la fréquence des infections et des rejets aigus, un reclassement social du patient meilleur et plus rapide, ainsi qu'une durée plus courte de l'hospitalisation. Par contre, un désavantage est le diagnostic encore plus difficile du rejet, imposant la biopsie endomyocardique comme seule technique valable. Un autre désavantage est la toxicité de la drogue, qui entraîne souvent l'insuffisance rénale et pratiquement toujours l'hypertension artérielle. L'équipe de Stanford, grâce à l'association azathioprine + ciclosporine + ALG a réalisé à l'heure actuelle 11 transplantations cœur - poumon avec un certain succès puisque 8 patients sont vivants avec un follow-up de 2 à 24 mois (8).

d) Greffe pancréatique et hépatique

Début 83, 255 greffes pancréatiques sont répertoriées dans le monde. Bien que chez le chien, l'association de la ciclosporine et de la prednisone ait un effet indiscutable sur la survie du pancréas greffé, l'efficacité en clinique humaine semble limitée. Par contre, dans le cadre des transplantations hépatiques, l'efficacité du médicament est indiscutable chez l'homme puisque le taux de rejet sous thérapeutique classique azathioprine + corticostéroïdes + ALG passe de 66% à 25% sous ciclosporine et corticostéroïdes (2).

Tableau 1. Toxicités de la ciclosporine

1. Néphrotoxicité
2. Hépatotoxicité
3. Immunosuppression
4. Hirsutisme
5. Hyperplasie gingivale
6. Neurotoxicité
7. Syndrome urémohémolytique

ment d'une acidose hyperchlorémique hyperkaliémique, et d'une atteinte glomérulaire avec thromboses artériolaires et capillaires entraînant une sclérose mésangiale (10). L'utilisation des aminoglycosides augmente le risque de néphrotoxicité. L'administration d'amphotéricine B pendant un traitement par ciclosporine est déconseillée.

L'hypertension artérielle est la conséquence de l'insuffisance rénale mais également de la stimulation de l'axe rénine-angiotensine. L'incidence de l'hypertension artérielle varie d'un type de greffe à l'autre. En cas de greffe cardiaque, elle est constante et souvent rebelle au traitement.

L'hépatotoxicité se manifeste par l'altération de l'excrétion de la bilirubine. Elle est également dose dépendante et est fréquente avec des dosages *per os* équivalents ou supérieurs à 18 mg/kg/j.

L'immunodépression serait responsable de l'apparition de lymphomes de type immunocytaire. Il semble cependant qu'en cas de greffe d'organes, l'association ciclosporine + corticostéroïdes n'augmente pas le risque de lymphomes par rapport aux autres immunodépresseurs. Deux cas de myélomes ont également été décrits à la suite d'un traitement associant la ciclosporine et l'ALG.

L'hirsutisme apparaît dans 30% des cas et l'hypertrophie gingivale dans 10% des cas. Cette dernière est plus fréquente chez les enfants.

Une atteinte neurologique peut également se manifester par une paresthésie des extrémités, des tremblements, des crampes musculaires ainsi qu'une ataxie cérébelleuse. En cas d'association avec des corticostéroïdes à fortes doses, des crises d'épilepsie ont été décrites. Enfin, un syndrome urémohémolytique avec insuffisance rénale, hypertension artérielle, thrombocytopenie et présence de schizocytes dans le sang périphérique a également été mis en évidence avec l'administration de ciclosporine. Le syndrome urémohémolytique serait le résultat de l'effet inhibiteur de la ciclosporine sur le facteur plasmatique stimulant la synthèse endothéliale de prostacycline (7). La ciclosporine, malgré son activité immunosuppressive puissante ne présente fort heureusement pas de toxicité pour la moelle osseuse, ce qui est particulièrement intéressant pour la transplantation médullaire.

Conclusions

La ciclosporine est un nouvel agent immunosuppresseur puissant, actuellement d'un grand intérêt dans les greffes d'organes. Elle paraît avoir des avantages importants par rapport à d'autres immunosuppresseurs, en particulier l'absence d'effets secondaires stéroïdiens et de toxicité pour la moelle osseuse. La ciclosporine inhibe de façon spécifique les cellules T. Sa néphrotoxicité reste un problème sérieux nécessitant une surveillance clinique et biologique intensive.

Effets secondaires (tableau 1)

Les effets secondaires de la ciclosporine qui en limitent le plus l'utilisation sont la néphrotoxicité et l'hépatotoxicité. La néphrotoxicité est dose dépendante. Elle se manifeste par une augmentation plus élevée de l'urée que de la créatinine et une chute de la natriurèse (syndrome prérenal). Le malade peut évoluer vers l'insuffisance rénale aiguë avec oligurie, puis anurie. Il s'agit d'une atteinte tubulaire distale, avec développe-

Bibliographie

1. Atkinson K., Biggs J. C., Ting A., Concannon A. J., Dodds A. J. and Pun A.: Cyclosporin A is associated with faster engraftment and less mucositis than methotrexate after allogenic bone marrow transplantation. *Brit. J. Haematology* 53, 265-270, 1983.
2. Calne R. Y., Williams R., Lindop M., Farman J. V., Tolley M. E., Rolles K., Mac Dougall B., Neuberger J., Wyke R. J., Raftery A. T., Duffy T. J., Wight D. G. D. and White D. J. G.: Improved survival after orthotopic liver grafting. *Brit. Med. J.* 283, 115-118, 1981.
3. Goldman J. M., Mac Carthy D. M., Hows J. M., Catovsky D., Goolden A. W. G., Baughan A. S. J., Worsley A. M., Gordon-Smith E. C., Bachelor J. R. and Galton D. A. G.: Marrow transplantation for patients in the chronic phase of chronic granulocytic leukaemia. *Lancet* 2, 623-625, 1982.
4. Gordon-Smith E. C., Fairhead S. M., Chipping P. M., Hows J., James D. C. O., Dodi A. and Batchelor J. R.: Bone-marrow transplantation for severe aplastic anaemia using histocompatible unrelated volunteer donors. *Brit. Med. J.* 285, 835-837, 1982.
5. Hess A., Tutschka P. J. and Santos G. W.: Effect of cyclosporin on the induction of cytotoxic T lymphocytes: Role of interleukin 1 and interleukin 2. First international Congress on cyclosporin, abstract, p 4, Houston, USA, May 1983.
6. Lafferty K. and Borel J. F.: Hypothesis about the mechanism of action of cyclosporin. First international Congress on cyclosporin, abstract, p 3, Houston, USA, May 1983.
7. Leithner Ch., Sinzinger H., Pohanka E., Schwarz M., Kretschmer G., and Syre G.: Occurrence of hemolytic uremic syndrome under cyclosporin treatment: Accident or possible side effect mediated by a lack of prostacyclin stimulating plasma factor? First international Congress on cyclosporin, abstract, p 155, Houston, USA, May 1983.
8. Oyer P. E., Jamieson S. W., Stinson E. B., Hunt S. and Shumway N. E.: Heart and Heart-lung transplantation at Stanford. First international Congress on cyclosporin, abstract, p 68, Houston, USA, May 1983.
9. Powles R. L. and Morgenstern G. R.: Allogenic bone marrow transplantation using mismatched family donors. In: *Cyclosporin A*, White D. J. G., Elsevier biomedical Press, Cambridge, p. 539-544, 1982.
10. Shulman H., Striker G., Deeg J., Kennedy M., Storb R. and Thomas D. E.: Nephrotoxicity of cyclosporin A after allogenic marrow transplantation *New Engl. J. Med.* 305, 1392-1395, 1981.
11. Storb R.: Prevention of graft versus host disease after allogenic marrow transplantation for acute non lymphocytic leukemia grafted in first remission. A randomized trial comparing the effect of methotrexate and cyclosporin. First international Congress on cyclosporin, abstract p.75, Houston, USA, May 1983.

Adresse des auteurs: Dr J. Bury, Hématologie clinique, Département de clinique et de pathologie médicales, Université de Liège, 66, bd de la Constitution, 4020, Liège, Belgique.